ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА КОАГУЛЯЦИИ VII

В ЛЕЧЕНИИ МАССИВНОГО АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ

В статье представлено клиническое наблюдение лечения массивного акушерского кровотечения у беременной (срок гестации 35 нед) с предлежанием и вращением плаценты с использованием рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII отечественного производства – Коагил-VII (Россия, «Генериум»). При операции: срединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом, перевязка внутренних подвздошных артерий, метропластика, перевязка маточных труб по Гентеру, развилось массивное коагулопатическое кровотечение. Проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы, аутоэритроцитов, инфузия транексама, кристаллоидных и коллоидных растворов. С гемостатической целью введен препарат rFVIIa Коагил-VII (Россия) в дозе 4,8 мг (70 мкг/кг) внутривенно, болюсно. В течение 15 мин после болюсного введения препарата отмечено быстрое и выраженное уменьшение темпа и объема кровотечения в операционном поле, что позволило закончить операцию без удаления матки в благоприятных условиях. Проведенный анализ данного клинического наблюдения свидетельствует о высоком гемостатическом эффекте препарата Коагил-VII отечественного производства в комплексном лечении массивного коагулопатического кровотечения у беременной с предлежанием и вращением плаценты.

Ключевые слова: беременность, предлежание и вращение плаценты, массивное коагулопатическое кровотечение, коагил, метропластика.

FEDOROVA T.A., SHMAKOV R.G., PYREGOV A.V., VINITSKIY A.A.

Experience in the use of recombinant activated coagulation factor VII in the treatment of massive obstetric bleeding and the placenta previa and accreta.

State Organization "Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Kulakov." Health Ministry RF

The article presents a clinical observation of treatment of massive obstetric bleeding in pregnant (gestational age 35 weeks) with placenta and accreta using recombinant activated factor VII coagulation – Coagil-VII (Russia, "Generium"). In operation: laparotomy, caesarean section in the lower uterine segment transverse incision, ligation of the internal iliac arteries, metroplasty, tubal ligation for Genter, coagulopathic massive bleeding developed. Transfusion of FFP, autoerythrocytes, infusion of tranexan, crystalloid and colloid solutions were made. For the haemostatic effect rFVIIa Coagil-VII was introduced at a dose of 4.8 mg (70 mkg/kg) intravenous bolus. Within 15 minutes after bolus administration of the rFVIIa observed rapid and marked reduction in the rate of bleeding and volume in the operative field. This prevented the removal of the uterus and finish the metroplasty operation in favorable conditions. The analysis of the clinical observation indicates a high hemostatic effect of the Coagil-VII in treatment of the coagulopathic massive bleeding in pregnant women with placenta previa and accreta.

Keywords: pregnancy, placenta previa and accreta, massive coagulopathic bleeding, Coagil, metroplasty.

Массивные коагулопатические жизнеугрожающие кровотечения, сопровождающиеся кровопотерей более 1,5% от массы тела или более 30% ОЦК, по-прежнему остаются важной проблемой современного акушерства, занимая одно из ведущих мест среди причин материнской смертности и т. н. состояний «near miss», или «едва не погибшие» [1, 2]. Несомненно, залогом успеха лечения массивной кровопотери в акушерстве является мультидисциплинарный методологический подход и согласованность действий врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, трансфузиологов, лабораторной службы. Углубление и совершенствование знаний в каждой из этих дисциплин, понимание патогене-

за массивного акушерского кровотечения, этапы оказания помощи, включающей применение новых препаратов крови и факторов свертывания, накопленный практический опыт способствовали разработке комплекса мероприятий по профилактике и лечению массивной кровопотери в акушерской практике. Тактика при акушерских кровотечениях определяется алгоритмом консервативных акушерских мероприятий в зависимости от темпа и объема кровопотери (ручное отделение плаценты и выделение последа при начавшемся кровотечении или через 30 мин после родов, ручное обследование послеродовой матки с удалением остатков плацентарной ткани и сгустков, наружно-внутренний массаж и зашивание разрывов мягких родовых путей, назначение утеро-

тоники, введение транексамовой кислоты) на фоне адекватной и своевременной инфузионно-трансфузионной терапии. При неэффективности последних переходят к хирургическим методам остановки кровотечения (управляемая баллонная тампонада матки, перевязка внутренних подвздошных артерий, наложение компрессионных швов, эмболизация маточных артерий) [3–5].

Известно, что именно массивное жизнеугрожающее кровотечение в послеродовом периоде служит наиболее частым поводом для гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста [6, 7]. Гистерэктомия является последним этапом, если все предыдущие мероприятия не дали должного эффекта. Вместе с тем следует сказать, что в случае развития тяжелой коагулопатии, ДВС-синдрома данная операция может не привести к купированию кровотечения.

За последнее десятилетие пересмотрена тактика инфузионно-трансфузионной терапии при кровотечениях и предложены принципиально новые трансфузиологические подходы. Современная трансфузионная тактика предусматривает отказ от использования цельной крови и переход к многокомпонентной терапии применения различных кровесберегающих технологий, использование современных коллоидных и кристаллоидных растворов, селективных и неселективных ингибиторов фибринолиза, гемостатических препаратов, что позволяет реализовывать органосохраняющую тактику у женщин репродуктивного возраста.

Известно, что массивные акушерские кровотечения всегда сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, развитием коагулопатии, что требует применения донорской свежезамороженной плазмы в значительных объемах, а также и препаратов направленного действия. Одним из таких препаратов является рекомбинантный активированный VII фактор коагуляции (rFVIIa). Впервые rFVIIa (НовоСэвен®, Дания, «Новонордиск») был создан в 1980 г. с помощью современной ДНК-технологии для профилактики и лечения кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии, у пациентов с приобретенной гемофилией, с дефицитом фактора VII.

Залогом успеха лечения массивной кровопотери в акушерстве является мультидисциплинарный методологический подход и согласованность действий врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, трансфузиологов, лабораторной службы

Рекомбинантная форма активированного FVII, которая по своей функции сравнима с эндогенным фактором VIIa, действует на локальном уровне в месте повреждения сосуда, где выделяется тканевой фактор (ТФ) и обнаруживаются активированные тромбоциты, что инициирует процесс свертывания, вызывая образование небольшого количества тромбина. В фармакологических дозах rFVIIa непосредственно активирует FX на поверхностях

активированных тромбоцитов. FXa в комплексе с FVa способствует образованию большого количества тромбина. Этот «выброс тромбина» приводит к образованию стабильной гемостатической пробки в месте повреждения сосуда. В экспериментальных исследованиях не наблюдалось неконтролируемого образования тромбина и фибрина и связанных с этим осложнений после системного назначения препарата rFVIIa. Результаты исследований, в ходе которых rFVIIa добавлялся к FVIII- или FIX-дефицитной плазме, свидетельствуют об отсутствии усиления образования свободного тромбина, что подтверждает тот факт, что rFVIIa не оказывает системного воздействия [8–11].

Гистерэктомия является последним этапом, если все предыдущие мероприятия не дали должного эффекта. Вместе с тем следует сказать, что в случае развития тяжелой коагулопатии, ДВС-синдрома данная операция может не привести к купированию кровотечения

В последнее десятилетие стремительно растет использование rFVIIa off-label в клинической практике для профилактики и лечения кровотечений в кардиохирургии, нейрохирургии, травматологии, в т. ч. и в акушерстве и гинекологии, который показал свою эффективность при массивных акушерских кровотечениях, травмах, коагулопатиях, ДВС-синдроме. Его внедрение показало снижение объема переливаемых препаратов, а также снижает необходимость прибегания к выполнению гистерэктомии [12–19]. В настоящее время введение rFVIIa при жизнеугрожающих акушерских кровотечениях регламентировано рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, Европейской ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Британского королевского колледжа акушеров и гинекологов, где указано, что применение rFVIIa возможно при жизнеугрожающих ПРК после консультации с гематологом в дополнение к стандартной фармакологической и хирургической терапии [20–22]. В учреждениях, не имеющих возможности проведения артериальной перевязки или радиологической эмболизации, введение rFVIIa может предшествовать хирургическим методам лечения. При отсутствии эффекта от двукратного введения rFVIIa выполняется гистерэктомия. Все пациентки, прошедшие лечение rFVIIa, должны быть включены в гемостазиологический регистр.

В российской акушерской практике rFVIIa также используется в купировании массивного акушерского кровотечения с начала 2000-х гг. [23]. Эффективность препарата оценена достаточно высоко и в виде значительного уменьшения или полной остановки кровотечения составляет 90–95%, и в виде сохранения матки до 80% случаев [24, 25]. Введение препарата регламентировано Порядком оказания специализированной медицинской помощи МЗ РФ при кровотечении в последовом и послеродовом периодах, при кровотечении в связи с предлежанием пла-

центры, а также методическими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, клиническим протоколом «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» [26, 27].

Накоплен клинический опыт по применению отечественного препарата rFVIIa для профилактики и остановки кровотечения во время и после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения у больных кардиохирургического профиля, в т. ч. у новорожденных и детей первого года жизни

Следует с удовлетворением сказать, что с 2010 г. в клинической практике начал применяться рекомбинантный активированный фактор коагуляции VII отечественного производства – Коагил-VII (Россия, АО «Генериум»), полученный методом генной инженерии и идентичный человеческому активированному VII фактору свертывания крови. В рамках сравнительного анализа фармакокинетики препаратов Коагил-VII и НовоСэвен, проведенного в 2010 г. в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ [28], показано, что оба препарата идентичны по своей фармакокинетике, не выявлено статистически значимых различий в показателях диагностических коагулометрических тестов при введении этих препаратов. Накоплен клинический опыт по применению отечественного препарата rFVIIa для профилактики и остановки кровотечения во время и после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения у больных кардиохирургического профиля, в т. ч. у новорожденных и детей первого года жизни. Была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность отечественного препарата rFVIIa в лечении кровотечений у данной категории больных [29, 30].

В Центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова накоплен значительный опыт применения rFVIIa в лечении массивной кровопотери у женщин с массивной кровопотерей в акушерстве, гинекологии, а также в неонатологии. При анализе использования препарата в 55 случаях массивных акушерских кровотечений было показано, что эффективность rFVIIa оценена как положительная, когда применение препарата приводило к прекращению или значительному уменьшению кровопотери в 90,9% наблюдений. Гистерэктомия произведена у 30 пациентов, что составило 54,5% случаев, органосохраняющая тактика реализована у 25 пациентов (45,5%) [31].

Заслуживает внимания опыт применения отечественного препарата rFVIIa (Коагил-VII) в комплексной терапии массивного кровотечения у беременной с предлежанием и вращением плаценты при операции кесарева сечения, метростомии, осложнившейся массивной кровопотерей.

Беременная Д., 38 лет, поступила в Центр с диагнозом: *Беременность 35 нед. Косое положение плода. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Центральное предлежание плаценты. Вращение плацен-*

ты. Хроническая артериальная гипертензия. Хронический пиелонефрит вне обострения. Варикозное расширение вен малого таза. Варикозное расширение вен нижних конечностей, ХВН I ст.

Из анамнеза: ОРВИ, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит (последнее обострение в 2014 г.), цистит, варикозное расширение вен ног, тиреотоксикоз, хроническая артериальная гипертензия. Беременная получала допегит 250 мг 2 раза в сутки. Вес беременной 75,5 кг, рост 163 см. АД 110/70 мм рт. ст.

Данная беременность пятая, роды – третьи. 1-я беременность 1999 г. – кесарево сечение в связи со слабостью родовой деятельности, осложнилось кровотечением, производилась гемотрансфузия, родилась девочка массой 3960 г.; 2-я беременность 2000 г. – медицинский аборт на ранних сроках, без осложнений; 3-я беременность 2003 г. – самопроизвольный выкидыш в сроке 9–10 нед без выскабливания; 4-я беременность 2006 г. – кесарево сечение, без осложнений, девочка 3800 г.; 5-я беременность – данная.

Течение данной беременности: I триместр – угроза прерывания беременности. II триместр – ОРВИ. На 21-й нед. по месту жительства выявлено предлежание плаценты. III триместр – с 26 нед. появились кровянистые выделения, госпитализирована в стационар по месту жительства. При обследовании выявлено вращение плаценты. При МРТ-исследовании – полное предлежание плаценты, признаки вращения плаценты в заднюю стенку мочевого пузыря. В сроке 35 нед. беременности переведена в Центр им. В.И. Кулакова для родоразрешения.

Данные УЗИ: плацента большая, расположена по передней стенке матки и левой боковой, 3-я ст. зрелости, неравномерной толщины от 1,2 до 3,4 см с участками расширенного межворсинчатого пространства в предлежащей части. Нижний край плаценты полностью перекрывает область внутреннего зева. Граница материнской поверхности плаценты неровная, бугристая. В области верхней трети задней стенки мочевого пузыря отмечается участок вращения плаценты. Выраженный варикоз вен плацентарной площадки в нижней трети тела матки (рис. 1).

Рисунок 1. Вращение плаценты. Выраженный варикоз вен плацентарной площадки в нижней трети матки (пациентка Д.)

Учитывая вышеуказанные данные, беременная отнесена к группе высокого риска развития массивного кровотечения. Подготовлена к операции кесарева сечения, метропластики с участием акушера, хирурга, анестезиолога-реаниматолога, трансфузиолога, лаборанта в условиях интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов на аппарате Cell-Saver 5 (Haemonetics), подготовлены лейкоцитарные фильтры, 2000 мл СЗП, транексам, rFVIIa (Коагил-VII), донорская эритроцитарная взвесь – 500 мл A(II) Rh+. Операцию планировалось провести в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии, т.к. последние исследования свидетельствуют о снижении риска развития и объема предполагаемой кровопотери при использовании регионарной анестезии [32–34].

Результаты обследования перед операцией: уровень гемоглобина – 130 г/л, гематокрит – 35%, тромбоциты – 191×10^9 /л. Гемостазиограмма: фибриноген – 6,1 г/л, АЧТВ – 37 с, по данным ТЭГ – гиперкоагуляция, соответствующая сроку беременности.

Произведено: срединная лапаротомия с иссечением кожного рубца, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом, перевязка внутренних подвздошных артерий; метропластика; перевязка маточных труб по Гентеру; реинфузия аутоэритроцитов; трансфузия СЗП. При операции кесарево сечение извлечен живой доношенный мальчик 2640 г, 47 см, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 мин 8 и 8 баллов соответственно.

Особенности операции: спаечный процесс в брюшной полости, слои передней брюшной стенки интимно спаяны между собой. На передней стенке матки видны расширенные сосуды плаценты до 1 см, площадь вставания (10×12 см) – по передней брюшной стенке в области старого послеоперационного рубца до средней трети тела матки на всю ширину передней стенки, нижним полюсом уходящая под мочевого пузырь. Морфологическая верификация степени вставания соответствовала placenta accreta.

Разработка методов лечения беременных с истинным вращением плаценты представляется чрезвычайно важной и актуальной, т.к. данная патология имеет тенденцию к увеличению в связи с высокой частотой операций кесарева сечения и сопряжена с высоким риском для жизни женщины из-за возможного развития массивного кровотечения

После операции кесарево сечение произведена перевязка внутренних подвздошных артерий, матка выведена в рану, брюшина по краю мочевого пузыря рассечена над дефектом стенки матки и вставанием плаценты. Пузырь максимально низведен до границы нормального миометрия. Участок вставания вместе со стенкой матки иссечен в пределах здоровой ткани. Выполнена пластика передней стенки матки. Перитонизация.

Операция с первых минут проводилась в условиях интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов, введено 2 000 мг транексама. Учитывая объем оперативно-

Рисунок 2. Матка после операции кесарева сечения и метропластики по поводу предлежания и вставания плаценты (пациентка Д.)

го вмешательства, варикозное расширение вен плацентарной площадки, повышенную кровоточивость, при объеме кровопотери 800 мл начато введение донорской карантинизированной СЗП 20 мл/кг массы, вводились кристаллоиды (стерофундин), коллоиды (гелофузин, волю-лайт).

Анализ крови во время операции: клинический: гемоглобин – 88 г/л, эритроциты – $3,0 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 25%, тромбоциты – 165×10^9 /л. Гемостазиограмма: фибриноген – 2,1 г/л, АЧТВ – 42 сек., ПИ – 103%, ТЭГ: г+к – 32 мм, та – 35 мин, ИТП – 5,1 усл. ед., АТ-III – 58%, протеин С – 52%, агрегация тромбоцитов – 20%, Д-димер более 20 ед. Гипокоагуляция.

В связи с продолжающимся коагулопатическим кровотечением с гемостатической целью введен препарат rFVIIa Коагил-VII (Россия) в дозе 4,8 мг (70 мкг/кг) внутривенно, болюсно. В течение 15 мин после болюсного введения препарата отмечено быстрое и выраженное уменьшение темпа и объема кровотечения в операционном поле, что позволило закончить операцию без удаления матки в благоприятных условиях (рис. 2).

Общая кровопотеря составила 3 500 мл, пациентке перелито 6 950 мл: СЗП 2 150 мл, кристаллоиды (стерофундин) 2 000 мл, коллоиды 1 500 мл (гелофузин, волю-лайт). Объем реинфузируемых аутоэритроцитов составил 1 400 мл. Донорские эритроцитные компоненты не потребовались. Все трансфузии произведены с использованием микроагрегатных и лейкоцитарных фильтров. Продолжительность операции составила 2 ч 20 мин.

Анализ крови больной сразу после оперативного вмешательства: клинический: гемоглобин – 88 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 29%, тромбоциты – 184×10^9 /л. Гемостазиограмма: фибриноген – 2,9 г/л, АЧТВ – 38 сек., протромбин по Квику – 156%, ТЭГ: г+к – 28 мм, та – 40 мин, ИТП – 7,1 усл. ед., АТ-III – 145%, протеин С – 65%, агрегация тромбоцитов 10%, Д-димер более 2–10 ед., РКМФ – отриц.

В послеродовом периоде в течение 10 суток проводилась антибактериальная и противовоспалительная

терапия, лечение анемии, коррекция гипопропротеинемии, профилактика тромбоэмболических осложнений. Данные на 8-е сутки после родов: гемостазиограмма – изокоагуляция; гемоглобин – 94 г/л, эритроциты – $3,054 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $10,6 \times 10^9/л$, тромбоциты – $488 \times 10^9/л$. Родильница выписана с ребенком на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации.

Результаты анализа частоты развития жизнеугрожающих осложнений и критических факторов риска при массивных послеродовых кровотечениях демонстрируют, что назначение rFVIIa значительно повышает шансы на выживание, снижает заболеваемость и сохраняет фертильность

Таким образом, проведенный анализ данного клинического наблюдения свидетельствует о высоком гемостатическом эффекте препарата Коагил-VII отечественного производства в комплексном лечении массивного коагулопатического кровотечения у беременной с предлежанием и вращением плаценты. Комплексная инфузионно-трансфузионная программа лечения массивного кровотечения у таких пациенток с использованием современных технологий кровесбережения, с введением больших объемов СЗП, ингибиторов фибринолиза, активированного фактора свертывания VII, с тщательной подготовкой к оперативному вмешательству, мультидисциплинарный подход к терапии массивного кровотечения позволяют реализовать органосохраняющую тактику у женщин репродуктивного возраста с отягощенным акушерским

анамнезом, с нарушением плацентации, которые, несомненно, угрожаемы по развитию массивного коагулопатического кровотечения [35, 36]. Разработка методов лечения беременных с истинным вращением плаценты представляется чрезвычайно важной и актуальной, т.к. данная патология имеет тенденцию к увеличению в связи с высокой частотой операций кесарева сечения и сопряжена с высоким риском для жизни женщины из-за возможного развития массивного кровотечения [37]. Также следует подчеркнуть, что проведенная программа трансфузионно-инфузионного обеспечения данной больной с применением интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов в объеме 1 400 мл позволила избежать переливания донорских эритроцитсодержащих сред, что способствует профилактике постгемотрансфузионных осложнений, сокращению сроков пребывания в стационаре, сохранению качества жизни женщины с осложненным течением беременности. Следует заключить, что применение rFVIIa при жизнеугрожающем коагулопатическом кровотечении является важным дополнением к гемостатической терапии. Результаты анализа частоты развития жизнеугрожающих осложнений и критических факторов риска при массивных послеродовых кровотечениях демонстрируют, что назначение rFVIIa значительно повышает шансы на выживание, снижает заболеваемость и сохраняет фертильность [38, 39]. Низкий уровень побочных эффектов указывает на некоторый вынужденный риск по сравнению с преимуществами этого неинвазивного дополнительного метода в лечении пациенток с массивными акушерскими кровотечениями. Тем не менее необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для обоснования эффективности и безопасности rFVIIa в лечении трудно купируемых акушерских кровотечений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Say L et al. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reproductive Health*, 2004, 1: 3-24.
2. Сурина М.Н., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Зеленина Е.М. Погибшие и «Едва не погибшие» женщины от акушерских кровотечений: социально-гигиенические и клинико-анамнестические особенности. *Мать и дитя в Кузбассе*, 2014, 2: 137-141. / Surina M.N., Artyumuk N.V., Marochko T.Yu., Zelenina E.M. Fatal and near-fatal cases of obstetric hemorrhage: the socio-sanitary and clinical-anamnestic specifics. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*, 2014, 2: 137-141.
3. Serov V.N., Sokolova Y.Y., Fedorova T.A., Fomin M.D., Серов В.Н., Соколова Ю.Ю., Федорова Т.А., Фомин М.Д., Соколов В.А., Рогачевский О.В. Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери в акушерской практике. *Акуш. и гин.*, 2005, 6: 14-17. / Sokolov V.A., Rogachevskiy O.V. et. al. Infusion-transfusion therapy of hemorrhage in obstetric practice. *Akush. i Gin.*, 2005, 6: 14-17.
4. B-Lynch CB, Coker A, Laval AH et. al. The B-Lynch surgical technique for control of massive postpartum hemorrhage. an Alternative to hysterectomy. Five cases reported. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 104: 372.
5. Курцер М.А., Панин А.В. Сушевич Л.В. Перевязка внутренних подвздошных артерий как альтернатива гистерэктомии при массивных акушерских кровотечениях. *Акуш. и гинек.*, 2005, 5: 12-15. / Kurtser M.A., Panin A.V., Suschevich L.V. Internal iliac artery ligation as an alternative to hysterectomy in massive obstetric hemorrhage. *Akush. i Gin.*, 2005, 5: 12-15.
6. Habek D, Be arevich R. Emergency Peripartum Hysterectomy in a Tertiary Obstetric Center: 8-Year Evaluation. *Fetal Diagn Ther*, 2007, 22: 139-142.
7. Приказ МЗ РФ от 2.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и ее компонентов». / Order of the MH RF of 02.04.2013 No. 183n «On approval of guidelines for the clinical use of blood and its components.»
8. Kenet G et al. The treatment of traumatic bleeding by means of recombinant factor VII. *Lancet Research Letters*, 1999, 354: 9193.
9. Папаян Л.П. Особенности механизмов гемостаза при использовании рекомбинантного фактора VII у больных гемофилией. В кн.: Материалы I Всероссийского съезда гематологов, Москва, 16-18 апреля 2002 г. Проблемы гематологии и переливания крови. 2002, 1: 67. / Papayan L.P. Peculiarities of hemostatic mechanisms in application of recombinant factor VII in hemophilia patients.

Generium
Pharmaceutical

*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Реклама

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций.
1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.
www.generium.ru

- In: Proceedings of the I All-Russian Meeting of Hematologists, Moscow, April 16-18, 2002. Problems of Hematology and Blood Transfusion. 2002, 1: 67.
10. Munroe DM, Hoffman M, Oliver JA, et al. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Brit J Haematol*, 1997, 99: 542-7.
 11. Rao LV, Rapaport SI. Factor VIIa-catalysed activation of factor X independent of tissue factor: its possible significance for control of hemophilic bleeding for infused factor VIIa. *Blood*, 1990, 75: 1069-73.
 12. Ghorashian S, Hunt BJ. "Off-license" use of recombinant activated factor VII. *Elsevier Blood Reviews*, 2004, 18: 245-259.
 13. Logan AC, Yank V, Stafford RS. Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: analysis of hospital records. *Ann Intern Med*, 2011, 154(8): 516-22.
 14. Johansson PI. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials. *Vox Sang*, 2008, 95(1): 1-7.
 15. Johansson PI. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials. *Vox Sang*, 2008, 95(1): 1-7.
 16. Magon N, Babu KM. Recombinant Factor VIIa in Post-partum Hemorrhage: A New Weapon in Obstetrician's Armamentarium. *N Am J Med Sci*, 2012, 4(4): 157-162.
 17. Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/ NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol*, 2012, 5(1): 57-63.
 18. Huber AW, Raio L, Alberio L et al. Recombinant human factor VIIa prevents hysterectomy in severe postpartum hemorrhage: single center study. *J Perinat Med*, 2011, 40(1): 43-49.
 19. Lavigne-Lissalde G, Aya G, Mercier F et al. The FVIIa reduces the rate of international second line therapies in severe primary postpartum haemorrhages resistant to uterotonics: a multicenter, randomized. Open controlled trial. Mat. XXIV Congress of the international society on thrombosis and haemostasis. Amsterdam. 2013: 103-104.
 20. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa Alvarez Santullano C, De Robertis E et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 2013, 30: 270-382.
 21. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Dept. of Reproductive Health and Research, WHO. 2013. 41 p.
 22. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 52. 2009, (Minor revisions November 2009 and April 2011). 24 p.
 23. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.И. и соавт. Опыт успешного применения рекомбинантного фактора VIIa (новосевен) в терапии терминальных акушерских кровотечений. Кн. «Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии», М., 2005, с. 21-23. / Barkagan Z.S., Mamaev A.N., Morozova L.I. et al. Successful application of Recombinant Coagulation Factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of terminal obstetric hemorrhage. New medical technologies in obstetrics, gynecology and neonatology, M., 2005, p. 21-23.
 24. Федорова Т.А., Адамьян Л.В., Пырегов А.В., Рогачевский О.В. Гречихина Н.Ф. Первый опыт применения рекомбинантного коагуляционного фактора VIIa в комплексной терапии массивного кровотечения у женщины с гигантской миомой матки. *Проблемы репродукции*, 2006, 12(1): 102-105. / Fedorova T.A., Adamian L.V., Pyregov A.V., Rogachevskiy O.V., Grechikhina N.F. The first experience with recombinant coagulation factor VIIa in combination therapy of massive bleeding in a woman with giant uterine myoma. *Problemy Reproduktsii*, 2006, 12(1): 102-105.
 25. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Массивные акушерские кровотечения: от гистерэктомии к фармакотерапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2012, 2 (11): 23-28. / Momot A.P., Molchanova I.V., Tskhai V.B. Massive obstetric haemorrhage: from hysterectomy to pharmacotherapy. *Voprosy Gematologii/Oncologii i Immunopatologii v Pediatrii*, 2012, 2 (11): 23-28.
 26. Приказ МЗ РФ № 572н от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». / Order of the MH RF № 572n of 12.11.2012 «On approval of the procedure of medical care in obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)».
 27. Клинический протокол «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» МЗ РФ от 29.05.2014 № 15-4/10/2-3881. / Clinical Protocol «Prevention, treatment and management algorithm for obstetric haemorrhage» MH RF of 29.05.2014 № 15-4/10/2-3881.
 28. Зоренко В.Ю., Галстян Г.М., Полянская Т.Ю., Сампиев М.С., Северова Т.В., Коняшина Н.И., Грибкова И.В., Орел Е.Б., Гемдзыан Э.Г. Сравнение гемостатического действия препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2011, 4(10): 16-22. / Zorenko V.Y., Galstyan G.M., Polyanskaya T.Y., Sampiev M.S., Severova T.V., Konyashina N.I., Gribkova I.V., Oryol E.B., Gemdzyan E.G. Comparison of hemostatic effects of recombinant-activated coagulation factor VII. *Voprosy Gematologii/Oncologii i Immunopatologii v Pediatrii*, 2011, 4(10): 16-22.
 29. Самсонова Н.Н., Рыбка М.М., Лобачева Г.В., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Т.С. Щеголькова Т.С., Рогальская Е.А. Исследование эффективности и безопасности применения препарата Коагил-VII – Эптаког-альфа (активированный) при повышенной кровоточивости у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения. *Тромбоз гемостаз и реология*, 2012, 3(51): 52-56. / Samsonova N.N., Rybka M.M., Lobachyova G.V., Klimovich L.G., Kozar E.F., T.S. Schegolkova, Rogalskaya E.A. Study of the efficacy and safety of Coagil-VII – Eptacog-alfa (activated) in patients with increased bleeding undergoing surgery with cardiopulmonary bypass. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2012, 3(51): 52-56.
 30. Рыбка М.М., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Рогальская Е.А. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил-VII – Эптаког-альфа (активированный) при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста. *Тромбоз гемостаз и реология*, 2014, 1(57): 9-14. / Rybka M.M., Samsonova N.N., Lobachyova G.V., Klimovich L.G., Kozar E.F., Rogalskaya E.A. Efficacy and safety of Coagil-VII – Eptacog-alfa (activated) in surgery for congenital heart disease in infants and young children. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2014, 1(57): 9-14.
 31. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Рогачевский О.В. Анализ многоцентрового применения коагуляционного рекомбинантного фактора VIIa в лечении массивных акушерских кровотечений. *Акуш. и гин.*, 2008, 4: 48-52. / Fedorova T.A., Strelnikova E.V., Rogachevskiy O.V. A study of multicenter application of recombinant coagulation factor VIIa in the treatment of massive obstetric hemorrhages. *Akush. i Gin.*, 2008, 4: 48-52.
 32. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И., Пырегов А.В., Тютюнник В.Л., Шмаков Р.Г. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с. / Serov V.N., Sukhikh G.T., Baranov I.I., Pyregov A.V., Tyutyunnik V.L., Shmakov R.G. Emergencies in obstetrics: a guide for physicians. M.: GEOTAR-Media, 2011. 784 p.
 33. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с. / Clinical guidelines. Akusherstvo i Ginekologiya. 4th ed., rev. and enl. Ed. by V.N. Serov, G.T. Sukhikh. M.: GEOTAR-Media, 2014. 1024 p.
 34. Гурьянов В.А., Пырегов А.В., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В. Анестезия в акушерстве. Анестезиология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. с. 444-464. / Guryanov V.A., Pyregov A.V., Gelfand B.R., Kulikov A.V. Anesthesia in obstetrics. Anesthesiology. National Guidelines. Concise edition. Ed. by A. Bunyatyan, V.M. Mizikov. M.: Geotar-Media, 2015. p. 444-464.
 35. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Лукашина М.В., Штабникий А.М., Алексеева Т.В., Платицын И.В., Землянская Е.А. Истинное вращение плаценты (placenta accreta). Консервативная терапия. *Акушерство и гинекология*, 2011, 4: 25-29. / Kurtser M.A., Breslav I.Y., Lukashina M.V., Shtabnitsky A.M., Alekseeva T.V., Platitsyn I.V., Zemlyanskaya E.A. Placenta accreta. Conservative therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2011, 4: 25-29.
 36. Гусева О.И. Опыт использования рекомбинантных факторов свертывания крови в терапии массивных акушерских кровотечений. *Медицинский альманах*, 2013, 6(30): 45-48. / Guseva O.I. Experience in the use of recombinant clotting factors in the treatment of massive obstetric hemorrhage. *Meditsinskiy Almanakh*, 2013, 6 (30): 45-48.
 37. Латышкевич О.А. Вращение плаценты у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения. Органосохраняющие операции. Автореферат дис...на соискание уч. степени к.м.н. 2015, 22 с. / Latyshevich O.A. Placenta accreta in women with uterine scar after cesarean section. Organ-sparing surgery. Abstracts of PhD Med. thesis. 2015, 22 p.
 38. Phillips LE, McLintock C, Pollock W et al. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesthesia and Analgesia*, 2009, 109(6): 1908-1915.
 39. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*, 2010, 363(19): 1791-800.